Zur Kenntnis des Sitosterins und des Stigmasterins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Johannes Brunken
aus Bockhorn in Oldenburg.

Göttingen 1924.
Druck der Dieterichschen Universitäts-Buchdruckerei (W. Fr. Kaestner).

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Oktober 1924.

Referent: Prof. Dr. Windaus.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In Dankbarkeit

meinem Onkel Johann Brunken

zugeeignet.

Vorliegende Arbeit wurde im Allgemeinen Chemischen Institut der Universität Göttingen in der Zeit von Januar 1923 bis Juli 1924 auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Windaus angefertigt.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Windaus für die vielfache Anregung und Unterstützung bei meiner Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Theoretischer Teil.

Für meine Doktorarbeit erhielt ich die Aufgabe gestellt, die Beziehungen zwischen den pflanzlichen und den tierischen Sterinen zu untersuchen.

Als Ausgangsmaterial standen mir zwei Phytosterine von der Firma E. Merck in Darmstadt zur Verfügung, das Phytosterin aus Calabarbohnen und das Phytosterin aus der Scopolia-Wurzel[1]). Das Phytosterin aus Calabarbohnen ist, wie schon Windaus und Hauth[2]) gezeigt haben, ein isomorphes Gemisch zweier Phytosterine, des Sistosterins $C_{27}H_{46}O$ und des Stigmasterins $C_{30}H_{50}O$. Die Trennung der beiden Phytosterine ist dadurch möglich, daß das einfach ungesättigte Sitosterylacetat ein leicht lösliches Dibromadditionsprodukt, das zweifach ungesättigte Stigmasterylacetat ein unlösliches Tetrabromadditionsprodukt liefert.

Das Scopolia-sterin ist bisher noch nicht genauer untersucht worden[3]). Ich wies zunächst nach, daß sein Acetat kein schwerlösliches Bromadditionsprodukt liefert; es enthält also kein Stigmasterin bezw. kein ähnliches Sterin (z. B. Brassicasterin)[4]). Die genaue Untersuchung zeigte dann, daß es aus reinem Sitosterin besteht. Es wurde bereitet das Acetylderivat des Scopolia-sterins, das Dihy-

1) Merck machte keine nähere Mitteilung über den Namen der Pflanze.

2) B. Bd. 39, S. 4378 [1906]; B. Bd. 40, S. 3681 [1907].

3) Ar. d. Ph. Bd. 228, S. 440 [1890]; Pharm. Journ. a. Transactions Ser. III, Heft 1016, S. 463—464 [1889].

4) B. Bd. 42, S. 613 [1909].

droderivat, das entsprechende Keton und der gesättigte Kohlenwasserstoff $C_{27}H_{48}$. Alle diese Derivate zeigten dieselben Schmelzpunkte wie die entsprechenden Sitosterinderivate und gaben mit ihnen gemischt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Es standen mir also für meine Untersuchungen die beiden Phytosterine, das Sitosterin und das Stigmasterin zur Verfügung.

I. Sitosterin.

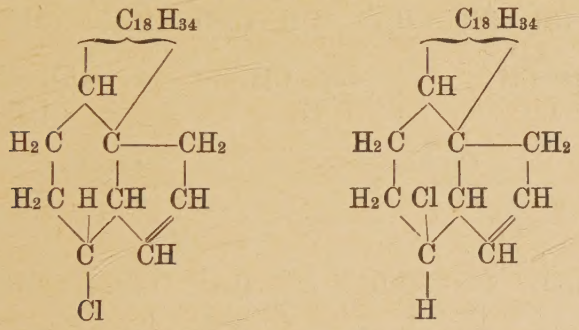
Sitosterin besitzt die Formel $C_{27}H_{46}O$ und ist mit Cholesterin isomer. Beide sind einfach ungesättigte Alkohole mit einem tetracyklischen System. Die Art der Isomerie ist durch die bisherigen Untersuchungen noch nicht aufgeklärt worden. Windaus und Rahlén[1]) haben nachgewiesen, daß die beiden gesättigten Kohlenwasserstoffe, das Cholestan und das Sitostan, nicht identisch sind, die Isomerie also schon im Kohlenstoffskelett vorhanden sein muß und nicht (oder nicht allein) bedingt sein kann durch die Stellung der Doppelbindung und der Hydroxylgruppe. Ferner haben Windaus und Rahlén bewiesen, daß die Hydroxylgruppe sowohl in Cholesterin wie im Sitosterin in einem 6-Ring steht; sehr wahrscheinlich ist es auf Grund der Arbeiten von Pickard und Yates[2]), daß wie im Cholesterin auch im Sitosterin die Ringe, die die Hydroxylgruppe und die Doppelbindung tragen, mit einander kondensiert sind. Bei der verblüffenden Übereinstimmung im chemischen Verhalten beider Stoffe halten Windaus und Rahlén eine sterische Isomerie für wahrscheinlich.

Bewiesen ist die Stereoisomerie noch nicht, und ich habe zunächst die Frage studiert, ob auch im Sitosterin die Doppelbindung in einem 5-Ring steht, wie dies für

1) H. Bd. 101, S. 223—235 [1918].
2) Journ. ch. Soc. Lond. Bd. 93, S. 1928 [1908].

das Cholesterin bewiesen ist. Ich habe dabei die Methoden von Windaus und Dalmer[1]) angewandt.

Als Ausgangsmaterial benutzte ich das Sitosten, das nach den Angaben von Burian[2]) auf dem Wege über das Sitosterylchlorid bereitet wurde. Dabei wurden jedoch Abweichungen von den Angaben Burians beobachtet. Dieser schreibt, daß das Sitosterylchlorid bei 82—87,5° schmelze. Eine Substanz von so unscharfem Schmelzpunkt ist vermutlich nicht rein; tatsächlich kann durch wiederholtes Umkristallisieren der Schmelzpunkt auf 92—94° gesteigert werden. Es gelingt indessen nur schwer, einen konstanten Schmelzpunkt zu erhalten, darum, weil bei der Chlorierung des Sitosterins mit Phosphorpentachlorid ein Gemisch zweier Stereoisomerer infolge partieller Waldenscher Umkehrung entsteht, wie es durch folgende Formelbilder angedeutet sei.

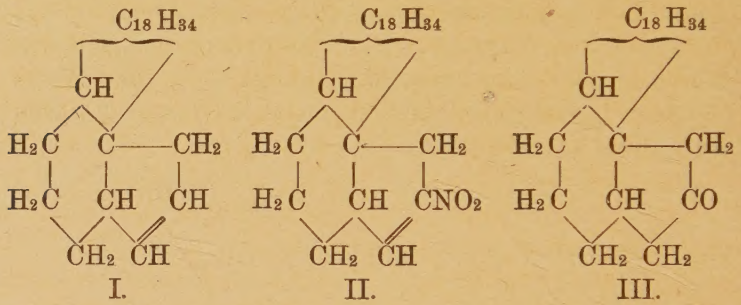


Beide isomere Sitosterylchloride müssen bei der Reduktion das gleiche Sitosten ergeben, und tatsächlich gelangt man auch leicht zu einem einheitlichen Produkt von scharfem Schmelzpunkt.

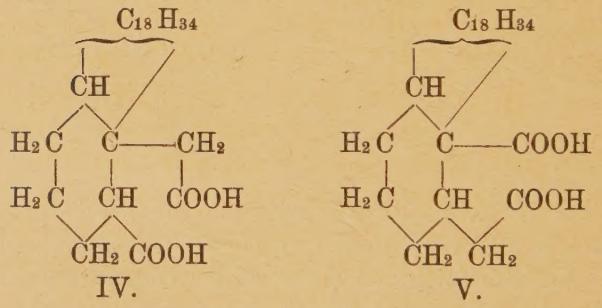
Das Sitosten (I) wurde durch Nitrieren in Nitrositosten (II) übergeführt. Dieses lieferte bei der Reduktion mit Zinkstaub und Eisessig ein gesättigtes Keton, das

1) B. Bd. 52, S. 164 [1919].
2) M. Bd. 18, S. 561 [1897].

Heterositostanon (III). Durch Oxydation mit Salpetersäure wurde das Keton zu einer Dikarbonsäure aufgespalten. Für die Formulierung bestehen die Möglichkeiten IV und V. Wenn ich die Dikarbonsäure nach der Methode von Blanc behandelte, so erhielt ich bei der Vakuumdestillation das Anhydrid der Säure, aus dem sich die Ausgangssäure leicht zurückgewinnen ließ. Nach der Blancschen Regel liegt also eine 1,5- (bezw. 1,4-)Dikarbonsäure vor. Auch in diesem Fall verhält sich Sitosterin dem Cholesterin ganz analog; die Doppelbindung steht vermutlich in einem 5-Ring.



I. II. III.



IV. V.

Windaus und Bandte[1]) haben die Vermutung ausgesprochen, daß zwischen den Herzgiften der Digitalisgruppe und den pflanzlichen Sterinen genetische Beziehungen bestehen. Sie gewannen aus dem Digitaligenin

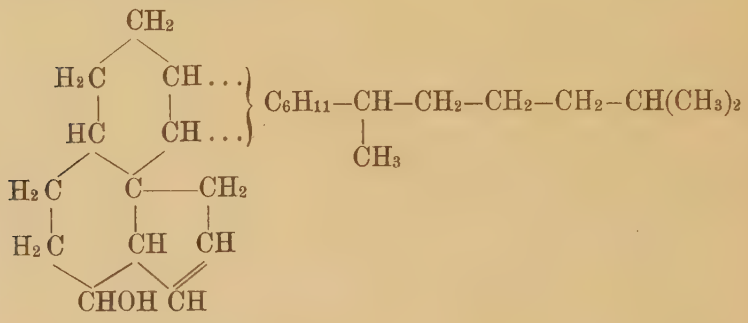
1) B. Bd. 56, S. 2001 [1923].

$C_{24}H_{32}O_3$ durch Hydrierung das Hexahydro-digitaligenin $C_{24}H_{38}O_3$, das sie in das Lakton $C_{24}H_{38}O_2$ überführten. Es bestand die Vermutung, daß dieses Lakton in verwandtschaftlicher Beziehung stände zu einer Säure $C_{24}H_{40}O_2$, die aus dem Sitostan $C_{27}H_{48}$ durch Oxydation zu gewinnen sein würde. Die entsprechenden Untersuchungen für das Cholestan und Koprostran, welche mit Sitostan isomer sind, hat Windaus[1]) ausgeführt, und er erhielt dabei zwei Cholansäuren $C_{24}H_{40}O_2$. Ich versuchte daher, in ähnlicher Weise durch Oxydation des Sitostans die gesuchte Säure $C_{24}H_{40}O_2$ zu erhalten. Leider sind jedoch diese Untersuchungen infolge Mangels an Material nicht über den Rahmen von Vorversuchen hinaus gediehen. Weiterhin habe ich untersucht, ob sich Sitosterin und Cholesterin bei der energischen Oxydation mit Chromsäure ähnlich verhalten. Cholesterin liefert dabei Aceton und Methylisohexylketon.

In den flüchtigen Oxydationsprodukten des Sitostans konnte ich die Anwesenheit von Aceton nachweisen. Sitosterin enthält also eine Isopropylgruppe. Neben dem Aceton wurde in den flüchtigen Spaltprodukten die Anwesenheit eines wohlriechenden Stoffes festgestellt, der — seinem Geruch nach zu urteilen — Methylisohexylketon ist. Eine Identifizierung konnte wegen der äußerst geringen Menge nicht vorgenommen werden. Windaus und Resau[2]) fanden bei der Oxydation von Cholesterylacetat ebenfalls Aceton und Methylisohexylketon, und die Annahme, daß Sitosterin die gleiche Seitenkette wie Cholesterin besitzt, gewinnt dadurch sehr an Wahrscheinlichkeit. Die sauren Oxydationsprodukte konnten nicht analysenrein gewonnen werden, da ein Gemisch verschiedener Stoffe entsteht, die sich bei der geringen Ausbeute nicht trennen ließen. Da bei der Oxydation Aceton abgespalten wurde, liegt vermutlich die Monokarbonsäure $C_{24}H_{40}O_2$ vor.

1) B. Bd. 52, S. 1915 [1919].
2) B. Bd. 42, S. 3773 [1909]; B. Bd. 46, S. 1246 [1913].

Als wesentliches Ergebnis meiner Untersuchungen über Sitosterin betrachte ich die Feststellung, daß die Doppelbindung in einem 5-Ring steht, und daß vermutlich die gleiche Seitenkette wie im Cholesterin vorhanden ist. Dadurch gewinnt die Annahme, daß Cholesterin und Sitosterin sich nur sterisch unterscheiden, eine neue Stütze. Die bisherigen Untersuchungen deuten darauf hin, daß dem Sitosterin vermutlich Formel VI zukommt. Die Stellung der Hydroxylgruppe und der Doppelbindung ist darin allerdings unsicher.



VI.

II. Stigmasterin.

Das Stigmasterin ist noch wenig untersucht worden. Es wurde zuerst von Windaus und Hauth[1]) aus dem Phytosterin der Calabarbohnen dargestellt und von ihnen als Alkohol mit zwei doppelten Bindungen erkannt. Sie stellten für das Stigmasterin zwei Formeln zur Diskussion, $C_{30}H_{48}O$ und $C_{30}H_{50}O$. Gloth[2]) charakterisierte das Stigmasterin durch Darstellung verschiedener Ester und gab der wasserstoffreicheren Formel den Vorzug. Er versuchte, das Stigmasterin in ein Keton überzuführen. Die Doppelbindungen wurden durch Brom geschützt; das er-

1) B. Bd. 39, S. 4378 [1906].
2) Gloth, Dissert. München 1910, S. 44—50.

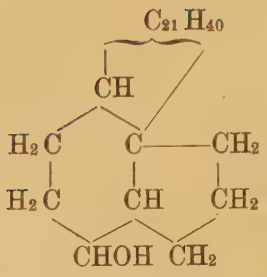
haltene Tetrabromstigmasterin oxydierte er mit Kaliumpermanganat und entfernte das Brom wieder durch Reduktion. Der entstandene Stoff zeigte jedoch keine Ketonreaktion. Somit war die Frage nach der Natur der Alkoholgruppe noch ungelöst.

Die Beantwortung dieser Frage gelang mir auf folgendem Wege. Das Stigmasterinacetat wurde auf katalytischem Wege hydriert. Das gebildete Tetrahydrostigmasterinacetat wurde durch Verseifung in den gesättigten Alkohol, das Stigmastanol, übergeführt. Durch Oxydation mit Chromsäure unter milden Bedingungen konnte das Stigmastanol in ein Keton, das Stigmastanon, verwandelt werden, das durch ein Oxim charakterisiert wurde. Dadurch ist der Beweis erbracht, daß Stigmasterin ein sekundärer Alkohol ist.

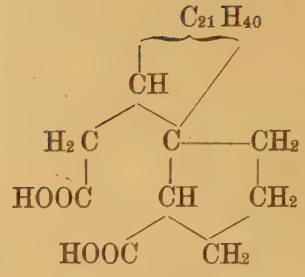
Das Cholesterin und das Sitosterin besitzen ebenfalls eine sekundäre Alkoholgruppe [1]), und zwar steht diese in beiden Fällen in einem 6-Ring [2]). Interessant schien daher die Frage, ob das gleiche für das Stigmasterin zutrifft. Um dieses zu prüfen, wurde das Stigmastanol (VII) unter stärkeren Bedingungen mit Chromsäure oxydiert. Es wurde dabei aufgespalten zu einer Dikarbonsäure $C_{30}H_{52}O_4$ (VIII). Bei der Behandlung mit Essigsäureanhydrid und nachfolgender Destillation im Vakuum ging sie unter Kohlensäure- und Wasserabspaltung glatt in ein cyklisches Keton (IX) über, das durch ein Oxim charakterisiert wurde. Die Dikarbonsäure verhält sich also wie eine Säure mit 1,6- (bezw. 1,7-)Stellung der Carboxyle. Der Ring, in dem die sekundäre Alkoholgruppe steht, ist also aller Wahrscheinlichkeit nach ein hydrierter 6-Ring. Das Vorhandensein eines 5-Ringes ist ausgeschlossen.

---

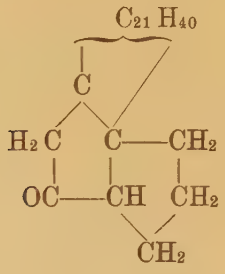
1) B. Bd. 37, S. 3099 [1904]; Gloth, Dissert. München 1910, S. 41.
2) B. Bd. 52, S. 163 [1919]; H. Bd. 101, S. 228 [1918].



VII.



VIII.



IX.

Aus dem Stigmastanon konnte durch Reduktion nach Clemmensen der gesättigte Stammkohlenwasserstoff, das Stigmastan, erhalten werden.

Die Analysen der von mir dargestellten Derivate und Abbauprodukte weisen mit Bestimmtheit darauf hin, daß dem Stigmasterin die wasserstoffreichere Formel $C_{30}H_{50}O$ zukommt. Das Stigmastan, der Stammkohlenwasserstoff $C_{30}H_{54}$, enthält 8 Wasserstoffatome weniger als das entsprechende Paraffin $C_{30}H_{62}$; es muß also ein System von 4 hydrierten Ringen enthalten wie Cholestan und Sitostan, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß das Ringsystem der 3 genannten Kohlenwasserstoffe das gleiche ist. Die Verschiedenheit des Stigmasterins vom Sitosterin ist vermutlich bedingt durch die Länge der Seitenkette.

Um diese Annahme näher zu begründen, versuchte ich die Seitenkette abzuspalten, indem ich Stigmastanolacetat oxydierte. In ähnlicher Weise verfuhren Windaus

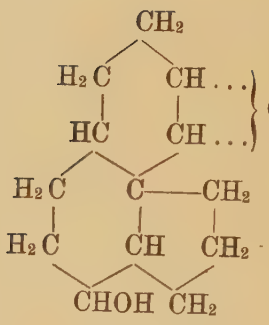
und Resau[1]), um die Seitenkette des Cholesterins als Methylisohexylketon abzuoxydieren. Als flüchtiges Oxydationsprodukt konnte ich Aceton nachweisen. Das Stigmasterin enthält also ebenso wie Cholesterin und Sitosterin eine Isopropylgruppe. Außer dem Aceton konnte ich in den flüchtigen Oxydationsprodukten die Anwesenheit eines wohlriechenden Stoffes feststellen, dessen Menge jedoch nicht ausreichte, um ihn zu untersuchen. Nach dem Geruch zu urteilen, handelt es sich nicht um Methylisohexylketon. Vermutlich liegt ein Homologes vor, welches 11 Kohlenstoffatome enthält.

Das Stigmastanolacetat wurde zur Oxydation gewählt, um die Alkoholgruppe zu schützen, in der Hoffnung, außer der Seitenkette das entsprechende Bruchstück des Stigmasterins fassen zu können. Diese Hoffnung erwies sich als irrig. An Säuren konnte nur die Dikarbonsäure $C_{30}H_{52}O_4$ isoliert werden, welche auch bei der Oxydation von Stigmastanol entsteht. Offenbar wird bei der Oxydation die CH_2-Gruppe, die der veresterten Alkoholgruppe benachbart ist, angegriffen und dann der 6-Ring aufgesprengt zur Dikarbonsäure. Die Erklärungsmöglichkeit, daß eine Verseifung zum Stigmastanol stattfände und dieses weiterhin zur Dikarbonsäure oxydiert würde, ist ausgeschlossen, da in Eisessiglösung gearbeitet wurde.

Die Versuchsergebnisse sprechen dafür, daß dem Stigmastanol die Formel X zukommt, die in Einzelheiten allerdings noch hypothetisch ist. Vor allem ist die Stellung der OH-Gruppe unsicher; wahrscheinlich ist jedoch die 4-Stellung, wie es für das Cholesterin zutrifft. Über die Lage der beiden Doppelbindungen des Stigmasterins läßt sich bisher nichts aussagen.

---

1) B. Bd. 46, S. 1247 [1913].



$C_6H_{11}—CH(CH_3)—(CH_2)_6—CH(CH_3)_2.$

X.

Experimenteller Teil.

I. Untersuchung des Phytosterins aus Scopoliawurzel.

Das von E. Merck gelieferte Material gab beim Lösen in Alkohol eine trübe Lösung. Durch Schütteln mit Blutkohle und Filtrieren ließ sich die Lösung klären und schied auf Zusatz von wenig Wasser das Sterin in einheitlich aussehenden Blättchen ab, die bei 137° schmolzen. Das so gereinigte Produkt wurde nach der Methode von Windaus und Hauth[1]) auf einen Gehalt an Stigmasterin geprüft. Zu diesem Zwecke wurde es durch Kochen mit Essigsäureanhydrid acetyliert, das Acetylderivat in Äther gelöst und die Lösung mit 5%igem Bromeisessig versetzt. Hierbei wurden die von Windaus und Hauth angegebenen Mengenverhältnisse angewendet. Da selbst nach zweistündigem Stehen keine Fällung auftrat, ist die Abwesenheit eines dem Stigmasterin ähnlichen Sterins bei unserm Material bewiesen. Das bromierte Acetylderivat wurde nunmehr in der Äther-Eisessig-Lösung mit überschüssigem Natriumamalgam geschüttelt und so in ein bromfreies Acetylderivat übergeführt, das aus Alkohol umkristallisiert bei 127° schmolz. Gemischt mit reinem, bei 127° schmelzenden Sitosterylacetat aus Calabarbohnen änderte es seinen Schmelzpunkt nicht. Durch Verseifen mit alkoholischer Kalilauge wurde das Acetylderivat in das ursprüngliche Sterin vom F. 137° zurückverwandelt. Dieses gab mit bei 137° schmelzendem Sitosterin aus

1) B. Bd. 39, S. 4378 [1906]; B. Bd. 40, S. 3681 [1907].

Calabarbohnen ebenfalls keine Schmelzpunktserniedrigung. Das Scopolia-sterin scheint also mit Sitosterin identisch zu sein. Zum ganz sicheren Nachweis der Identität habe ich noch einige weitere Derivate verglichen.

Wurde das Scopolia-sterin in Eisessig gelöst und in der Hitze mit Platinschwarz in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, so erfolgte in kurzer Zeit die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff. Die heiße Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und schied beim Erkalten gut ausgebildete Kristalle aus, die nach dem Verseifen mit alkoholischer Kalilauge und Umkristallisieren aus Alkohol bei 137° schmolzen. Mit Chloroform und konz. Schwefelsäure lieferten sie keine Farbenreaktion. Sie zeigen also den Schmelzpunkt und das Verhalten des Dihydro-sitosterins (Sitostanols)[1]). Das durch Kochen mit Essigsäureanhydrid bereitete Acetylderivat schmolz nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 132°, genau wie das Sitostylacetat von Windaus und Rahlén[1]).

Durch milde Oxydation ließ sich aus dem Dihydroscopolia-sterin ein Keton gewinnen. 1 g Substanz wurde in 50 ccm Eisessig gelöst und die Lösung allmählich mit einer konz. Lösung von 0,3 g Chromsäureanhydrid (etwas mehr als 1 Atom O) versetzt und 1 Stunde lang bei 55—60° oxydiert. Das in 80% Ausbeute gebildete Keton wurde durch Wasser ausgefällt, abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert; es schmolz bei 158°. Windaus und Rahlén[2]) geben als Schmelzpunkt des Sitostanons 157° an.

Bei der Reduktion des Ketons nach Clemmensen verfuhr ich gemäß den Angaben von Windaus und Rahlen[3]) und erhielt einen gesättigten Kohlenwasserstoff vom Schmelzpunkt 85°. Für den Schmelzpunkt des Sitostans geben Windaus und Rahlén ebenfalls 85° an.

---

1) Windaus und Rahlén, H. Bd. 101, S. 230—232 [1918].
2) H. Bd. 101, S. 232 [1918].
3) H. Bd. 101, S. 234 [1918].

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich einwandfrei, daß das Scopolia-sterin ein einheitliches, mit dem Sitosterin identisches Sterin darstellt.

II. Untersuchungen über Sitosterin.

Nachprüfung der Schmelzpunkte des Sitosterylchlorids und des Sitostens.

Burian[1]) beschreibt das Sitosterylchlorid als ein „kleinblättrig kristallines Produkt, das bei 82° erweicht und ziemlich scharf bei 87,5° schmilzt". Eine Substanz von derart unscharfem Schmelzpunkt wird vermutlich nicht ganz einheitlich sein. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Äther-Alkohol stieg der Schmelzpunkt auf 92—94°, ohne jedoch konstant zu werden. Vermutlich findet beim Übergang des Sitosterins in Sitosterylchlorid eine Art Waldenscher Umkehrung statt, indem das Chlor teils an den Ort des Hydroxyls, teils an denjenigen des Wasserstoffs in der CHOH-Gruppe getreten ist. Das Chlorid bildet aus Äther-Alkohol umkristallisiert schöne lange Nadeln.

Das Sitosten wurde nach den Angaben von Burian[2]) bereitet. Der Schmelzpunkt wurde jedoch bei 76—77° gefunden, während Burian 61—68° angibt.

Nitrositosten.

2 g Sitosten vom Schmelzpunkt 76° (Reinheit unbedingt erforderlich) wurden in einem Pulverglase mit 5 ccm Eisessig innig verrieben und mit weiteren 9 ccm Eisessig versetzt. Zu der mit Eis gekühlten Lösung wurden tropfenweise und unter ständigem Rühren im Laufe von 40 Min. 4 ccm rote rauchende Salpetersäure (Dichte 1,50) gefügt. Nach kurzer Zeit begannen sich

1) M. Bd. 18, S. 561 [1897].
2) M. Bd. 18, S. 562 [1897].

Kristalle von Nitrositosten abzuscheiden; sie wurden nach einer Stunde abfiltriert, mit Eisessig gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Aus den Nitrierungsmutterlaugen ließ sich durch starke Kühlung eine weitere geringe Kristallisation gewinnen. Ausbeute 1,2 g[1]).

Das Nitrositosten ist leicht löslich in Äther, Petroläther, Aceton, Chloroform und Essigester, schwer in kaltem Eisessig, Methyl- und Aethylalkohol. Aus Alkohol kristallisiert das schwach gelblich gefärbte Nitrositosten in glänzenden breiten Nadeln, die häufig zu schönen Rosetten angeordnet sind. Der Schmelzpunkt liegt bei 89—89,5 °.

2,773 mg Substanz: 7,887 mg CO_2, 2,719 mg H_2O. —
4,282 mg Substanz: 0,141 ccm N (17 °, 743 mm).
$C_{27}H_{45}NO_2$. Ber.: C 78,01, H 10,92, N 3,37.
Gef.: C 77,59, H 10,97, N 3,79.

Reduktion des Nitrositostens zu Heterositostanon.

2 g Nitrositosten wurden in 50 ccm 90 %igem Eisessig gelöst und die Lösung mit 4 g Zinkstaub 3 Stunden lang zum lebhaften Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit wurde der Zinkstaub abfiltriert und mit etwas heißem Eisessig ausgezogen. Das bis zur Trübung mit Wasser versetzte Filtrat schied beim Erkalten Kristalle aus. Aus Alkohol kristallisiert das Heterositostanon in prächtigen, zu Rosetten angeordneten Nadeln vom Schmelzpunkt 105–106 °. Die Ausbeute betrug 1,2 g.

Heterositostanon ist leicht löslich in Äther, Chloroform, Petroläther, schwer löslich in kaltem Methyl- und Äthylalkohol und Eisessig, leichter in den drei heißen Lösungsmitteln.

2,419 mg Substanz: 7,412 mg CO_2 — 2,681 mg H_2O.
$C_{27}H_{46}O$. Ber.: C 83,86, H 12,00.
Gef.: C 83,59, H 12,40.

---

1) Es ist zu empfehlen, die Vorschrift genau einzuhalten, da das Nitrierungsprodukt sonst keine gute Kristallisationsfähigkeit besitzt.

Heterositostanonoxim.

Eine alkoholische Lösung des Heterositostanons wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das sich beim Erkalten ausscheidende Oxim wurde aus Alkohol umkristallisiert; es bildet feine, glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 191—192°, die in kaltem Alkohol schwer, in heißem leichter löslich sind.

4,766 mg Substanz: 0,163 ccm N (16°, 740,5 mm).
$C_{27}H_{47}NO$. Ber.: N 3,49.
Gef.: N 3,94.

Oxydation von Heterositostanon zur Dikarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$.

1 g Heterositostanon wurde mit 5 ccm Eisessig und 2,5 ccm roter rauchender Salpetersäure (Dichte 1,50) übergossen und die Lösung 15 Min. bei 70° oxydiert. Es fand lebhafte Gasentwicklung statt, und nach etwa 5 Min. begann die erste Abscheidung von Kristallen, die sich innerhalb der nächsten 10 Min. wesentlich vermehrten. Nach dem Erkalten wurde die kristalline Säure abfiltriert. Aus Essigester scheidet sie sich in haarfeinen, seideglänzenden Nadeln aus. Die Ausbeute betrug 0,2 g. Die Dikarbonsäure ist in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich und schmilzt nach bei 268° beginnender Zersetzung bei 278°.

3,010 mg Substanz: 8,219 mg CO_2, 2,918 mg H_2O.
$C_{27}H_{46}O_4$. Ber.: C 74,60, H 10,67.
Gef.: C 74,49, H 10,85.

Titration: Sie wurde in alkoholischer Lösung mit n/10-Kalilauge ausgeführt. Da die Säure in Alkohol schwer löslich ist, wurde von Zeit zu Zeit auf dem Wasserbade erwärmt. Im Maße des Laugenzusatzes erfolgte Lösung.

0,1346 g Säure: Verbrauch 6,35 ccm n/10-Lauge.
Aequivalentgewicht für $C_{27}H_{46}O_4$ (zweibasisch)
Ber.: 217; Gef.: 212.

Anhydrid der Dikarbonsäure $C_{27}H_{46}O_4$.

Eine geringe Menge Dikarbonsäure wurde mit etwas Essigsäureanhydrid übergossen und dieses bei gewöhnlichem Druck abdestilliert. Der Rückstand ging im Vakuum bei 1—2 mm und 200—220° als farbloses Öl über, das rasch in Form von Nadeln kristallin erstarrte. Angewandt wurden 0,1784 g Säure. Bei Abgabe von 1 H_2O berechnet sich für $C_{27}H_{46}O_4$ 0,0074 g Gewichtsverlust. Gefunden wurde 0,0073 g. Das Destillat wurde mit Äther aus dem Retortenhals entfernt und aus schwach verdünntem Aceton umkristallisiert. Es bildet Nadeln vom Schmelzpunkt 154—154,5°. Die gleiche Substanz wurde bei der Destillation bei 12 mm erhalten, wenn auch nicht in so glatter Ausbeute, da bei der Siedetemperatur von 270—290° geringe Zersetzung eintritt.

2,995 mg Substanz: 8,558 mg CO_2, 2,911 mg H_2O.

$C_{27}H_{44}O_3$. Ber.: C 77,82, H 10,65.

Gef.: C 77,95, H 10,87.

Aus dem Anhydrid ließ sich die Ausgangssäure leicht zurückgewinnen. Es wurde in wenig Alkohol gelöst und mit verdünnter Kalilauge einige Minuten auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Zusatz von Wasser und verdünnter Salzsäure wurde die Dikarbonsäure durch Ausäthern isoliert und aus Essigester umkristallisiert, aus dem sie sich in den typischen Härchen ausschied. Der Schmelzpunkt lag unverändert bei 278° und wurde nach Mischung mit reiner Dikarbonsäure nicht erniedrigt.

Hydrierung von Sitosten[1]).

1 g Sitosten wurde in 80 ccm Eisessig gelöst und die Lösung in der Hitze einen Tag lang mit Platinschwarz in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Es wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, und eine herausgenom-

1) M. Bd. 18, S. 562 [1897].

mene Probe gab mit Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid keine Färbung. Die heiße Lösung wurde vom Platin abfiltriert, dieses mit Äther gewaschen, und die sich beim Erkalten ausscheidenden Kristalle wurden aus Alkohol umgelöst. Die Substanz schmolz bei 84° und ist identisch mit Sitostan, da der Mischschmelzpunkt unverändert bei 84° lag.

Oxydation von Sitostan[1]).

Zu einer auf dem Wasserbade erhitzten Lösung von 6 g Sitostan in 500 ccm Eisessig wurde im Laufe von 6 Stunden eine Chromsäurelösung allmählich hinzugefügt, die aus 12 g Chromsäureanhydrid, 12 ccm Wasser und 80 ccm Eisessig bereitet war. Nach 7 stündigem Erhitzen wurde der Eisessig möglichst weitgehend durch Destillation im Vakuum entfernt.

Das Destillat wurde mittels 40%iger Kalilauge vorsichtig neutralisiert und einer abermaligen Destillation unterworfen. Das nunmehr wässerige Destillat besaß den Geruch nach Methylisohexylketon. Es gab die Jodoformreaktion, und auf Zusatz einer Lösung von p-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid schieden sich gelbe Nadeln aus, die bei 146° nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol schmolzen. Durch Mischung mit reinem Aceton-p-nitrophenylhydrazon wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes hervorgerufen.

Der nach der Vakuumdestillation im Kolben verbleibende grüne Rückstand wurde mit schwefeliger Säure versetzt und mehrmals ausgeäthert. Die vom Äther abgelassene chromisalzhaltige wässerige Schicht sei als Lösung I bezeichnet. Die ätherische Lösung wurde mit verdünnter Kalilauge in einen neutralen und sauren Bestandteil zerlegt. Die neutrale Ätherlösung sei als Lösung II bezeichnet, die saure als Lösung III.

---

1) H. Bd. 101, S. 234 [1918].

Lösung I. Die grüne Lösung wurde mit Kalilauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt, einige Stunden erhitzt und das abgeschiedene Chromihydroxyd abfiltriert. Dem angesäuerten Filtrat konnte durch Äther eine geringe Menge einer Säure entzogen werden; nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieb ein Rückstand, aus dem sie sich nach mehrtägigem Stehen in gut ausgebildeten Kristallen ausschied. Der Schmelzpunkt lag bei 207 °, und wegen der äußerst geringen Menge konnte der Stoff nicht weiter umkristallisiert werden.

Lösung II. Von der neutralen Lösung wurde der Äther abdestilliert und der verbleibende Rückstand aus Äther-Alkohol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt dieses neutralen Produktes lag bei 85 ° und wurde durch Mischen der Substanz mit reinem Sitostan nicht erniedrigt. Also besteht der neutrale Bestandteil nur aus unverändertem Sitostan.

Lösung III. Wurde der Äther von der sauren Lösung abdestilliert, so schieden sich nach mehrtägigem Stehen aus dem Rückstand Kristalle ab, die mit einer flockigen Ausscheidung durchsetzt waren. Dieses äußerst unreine Produkt wurde abgesaugt und probeweise direkt in alkoholischer Lösung titriert.

Titration: 0,1285 g Säure verbrauchten 4,74 ccm n/10-Natronlauge. Aequivalentgew. Gef.: 271.

Beim Einengen und Stehen der Titrationslösung schieden sich ein kristallines Natriumsalz und eine flockige Substanz aus. Da die Säure in den üblichen Lösungsmitteln leicht löslich ist, wurde der Versuch gemacht, über ein schwer lösliches Salz und den Methylester zu einem reinen Stoff zu gelangen. Zu diesem Zweck wurde die Säure in wenig Äther gelöst und mit 10 %iger Natronlauge versetzt. Das ausgeschiedene flockige Natriumsalz wurde auf einem gehärteten Filter abfiltriert und mit Eisessig und Äther wieder in die freie Säure verwandelt und vom Filter abgelöst. Nachdem der Äther entfernt

war, wurde die Lösung mit einigen Tropfen Wasser versetzt; beim Abkühlen fiel eine flockige, mit Kristallen durchsetzte Masse aus. Sie wurde abgesaugt und direkt mit Diazomethan in ätherischer Lösung verestert. Die Ätherlösung wurde nun eingeengt und mit Methylalkohol versetzt; nach einigem Stehen schied sich der Methylester kristallin aus. Er ist schwer löslich in Methylalkohol, leicht in Äther und läßt sich aus einem Gemisch beider umkristallisieren. Wegen der geringen Menge konnte kein konstanter Schmelzpunkt erreicht werden; der Ester schmolz bei 70—73°.

Das Filtrat, welches das leicht lösliche Natriumsalz enthielt, wurde angesäuert und ausgeäthert. Nach der Entfernung des Äthers und mehrtägigem Stehen schieden sich aus dem Rückstand Kristalle aus. Diese wurden mit Diazomethan verestert. Der Methylester kristallisierte aus Methylalkohol in Nadeln vom unscharfen Schmelzpunkt 91°. Wegen Substanzmangel wurde auch hier kein konstanter Schmelzpunkt erreicht.

Die Untersuchungen über die Oxydation des Sitostans sind infolge Mangel an Material zu keinem befriedigenden Ergebnis gelangt. Doch werden sie vielleicht für spätere Forschungen Anhaltspunkte bieten.

III. Untersuchungen über Stigmasterin.

Tetrahydrostigmasterylacetat.

Eine Lösung von 4 g Stigmasterylacetat in 200 ccm Eisessig wurde bei 90° mit Platinmohr in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach einer halben Stunde waren die erforderlichen 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Bei weniger gut wirksamem Katalysator blieb die Hydrierung manchmal nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff stehen; nach dem Reaktivieren mit Luft wurde jedoch das zweite Mol aufgenommen. Die heiße Lösung wurde vom Platin abfiltriert und dieses wiederholt mit Äther

ausgewaschen. Beim Erkalten des Eisessigs schieden sich schöne weiße Schuppen aus, die zur weiteren Reinigung aus Alkohol umkristallisiert wurden.

Stigmastanolacetat ist leicht löslich in heißem Alkohol, schwer in kaltem. Aus Alkohol erhält man es in langen, breiten Nadeln vom F. 128°.

Stigmastanol.

5 g Acetat wurden in 250 ccm Alkohol gelöst und mit 20 ccm 50%iger Kalilauge drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten schied sich das Stigmastanol in weißen Blättchen aus. Durch Zusatz von Wasser ließ sich aus den Mutterlaugen eine weitere, ziemlich reine Kristallisation gewinnen. Nach dem Umlösen aus Alkohol schmilzt das Stigmastanol konstant bei 134—134,5°.

3,032 mg Substanz: 9,269 mg CO_2, 3,446 mg H_2O.

$C_{30}H_{54}O$. Ber.: C 83,64, H 12,64.

($C_{30}H_{52}O$. Ber.: C 84,04, H 12,23).

Gef.: C 83,41, H 12,71.

Stigmastanon.

1 g Stigmastanol wurde bei 55° in 100 ccm Eisessig gelöst und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 0,3 g Chromsäureanhydrid in wenig 75%iger Essigsäure versetzt. Die Lösung färbte sich rasch grün. Nach einstündigem Erhitzen wurde schwefelige Säure und Wasser hinzugefügt, das ausgefällte Material abfiltriert und mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde zur Entfernung saurer Bestandteile mit 10%iger Kalilauge durchgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb ein schön kristalliner Stoff, der aus Methylalkohol umgelöst wurde. Stigmastanon bildet feine Nadeln vom Schmelzpunkt 155—155,5°.

0,0939 g Substanz: 0,2884 g CO_2, 0,1013 g H_2O.

$C_{30}H_{52}O$. Ber.: C 84,04, H 12,23.

($C_{30}H_{50}O$. Ber.: C 84,43, H 11,82).

Gef.: C 83,79, H 12,13.

Stigmastanonoxim.

Eine alkoholische Lösung des Stigmastanons wurde mit Hydroxylaminchlorhydrat und Kaliumacetat 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung schied beim Erkalten weiße Flocken aus, die sich unter dem Mikroskop als ein Filzwerk feiner Nädelchen zu erkennen gaben. Das Oxim läßt sich aus Alkohol umkristallisieren und schmilzt bei 215—216°. Es ist leicht löslich in Äther und Benzol.

4,776 mg Substanz: 0,147 ccm N (19°, 761 mm).
$C_{30}H_{53}NO$. Ber.: N 3,16.
Gef.: N 3,84.

Oxydation von Stigmastanol zu einer Dikarbonsäure $C_{30}H_{52}O_4$.

1 g Stigmastanol wurde auf dem schwach siedenden Wasserbade in 50 ccm Eisessig gelöst. Im Laufe von 2 Stunden wurde durch einen Tropftrichter eine Lösung von 1,3 g Chromsäureanhydrid in 2 ccm Wasser und 8 mcc Eisessig hinzugefügt. Nach 2½ stündiger Oxydation wurde die Lösung mit schwefeliger Säure und Wasser versetzt; die ausgefällten Flocken wurden abfiltriert. Das ausgeschiedene Material wurde in Äther gelöst und mit Natronlauge in einen sauren und neutralen Bestandteil zerlegt. Auf Zusatz von Natronlauge zur Ätherlösung scheidet sich zunächst ein schwer lösliches Natriumsalz ab, das sich aber in viel Wasser wieder löst.

Der neutrale Ätherauszug hinterließ beim Verdampfen einen kristallinen Stoff, der sich als Stigmastanon erwies; seine Menge war gering. Aus Methylalkohol umkristallisiert besaß er den Schmelzpunkt 154°; Mischung der Substanz mit reinem Stigmastanon verursachte keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

Der saure Ätherauszug hinterließ beim Verdampfen eine schön kristalline Säure. Sie wurde aus Essigester

umgelöst oder durch Lösen in heißem Essigester und Fällen mit niedrig siedendem Petroläther. Die Ausbeute betrug 0,4 g. Der Schmelzpunkt der in Blättchen kristallisierenden Säure lag bei 229—230°. Sie ist leicht löslich in Äther, heißem Essigester, etwas schwerer in kaltem, schwer löslich in Petroläther.

Titration: Die Säure wurde in alkoholischer Lösung mit n/10-Kalilauge titriert.

0,3272 g Säure. Verbrauch 14,14 ccm n/10-Lauge.
Aequivalentgew. für $C_{30}H_{52}O_4$ (zweibasisch)
Ber.: 238. Gef.: 231.

2,909 mg Substanz: 8,042 mg CO_2, 2,875 mg H_2O.
$C_{30}H_{52}O_4$. Ber.: C 75,57, H 11,00.
($C_{30}H_{50}O_4$. Ber.: C 75,89, H 10,62.)
Gef.: C 75,42, H 11,06.

Abbau der Dikarbonsäure $C_{30}H_{54}O_4$ zum Keton $C_{29}H_{50}O$.

0,2 g Säure wurden mit etwas Essigsäureanhydrid versetzt, und dieses wurde bei gewöhnlichem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 2 mm Druck der Destillation unterworfen. Bei 150° begann lebhaftes Aufschäumen; bei 230—250° ging ein farbloses Öl über, das rasch kristallin erstarrte. Es wurde mit Äther aus dem Retortenhals herausgelöst. Das Keton ist leicht löslich in Äther, Aceton, Essigester, Petroläther und läßt sich am besten aus wässerigem Aceton umkristallisieren. Es bildet derbe flache Nadeln vom Schmelzpunkt 110—111°.

3,033 mg Substanz: 9,325 mg CO_2, 3,325 mg H_2O.
$C_{29}H_{50}O$. Ber.: C 83,98, H 12,16.
($C_{29}H_{48}O$. Ber.: C 84,40, H 11,73.)
Gef.: C 83,88, H 12,27.

Oxim des Ketons $C_{29}H_{50}O$.

Das Keton wurde in der üblichen Weise in alkoholischer Lösung oximiert. Das Oxim kristallisiert aus ab-

solutem Alkohol in kleinen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 208—210,5 °.

3,851 mg Substanz: 0,131 ccm N_2 (19 °, 749 mm).
$C_{29}H_{51}NO$. Ber.: N 3,26.
Gef.: N 3,92.

Stigmastan $C_{30}H_{54}$.

0,2 g Stigmastanon wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 2 g amalgamierten Zinkspänen versetzt. In die siedende Lösung ließ ich im Laufe von 6 Stunden 10 ccm konzentrierte Salzsäure eintropfen. Es schieden sich Öltröpfchen aus, die beim Erkalten kristallin erstarrten. Sie wurden abfiltriert, in Äther gelöst und zur Entfernung ungesättigten Materials mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure behandelt. Dabei entstand eine rötlich braune Färbung. Auf vorsichtigen Zusatz von Eisessig und Wasser schieden sich Kristalle aus. Sie wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äther-Alkohol oder absolutem Alkohol umkristallisiert. Stigmastan bildet Blättchen vom Schmelzpunkt 84—84,5 °. Es ist schwer löslich in kaltem Alkohol, etwas leichter in heißem, leicht löslich in Äther.

2,715 mg Substanz: 8,660 mg CO_2 — 3,193 mg H_2O.
$C_{30}H_{54}$. Ber.: C 86,87, H 13,13.
($C_{30}H_{52}$. Ber.: C 87,29, H 12,71.)
Gef.: C 87,02, H 13,10.

Energische Oxydation von Stigmastanolacetat.

5 g Stigmastanolacetat wurden in 50 ccm siedendem Eisessig gelöst in einem Kolben, der mit absteigendem Kühler verbunden war. Durch einen Tropftrichter wurden 20 g Chromsäureanhydrid, die in 20 ccm Wasser und 70 ccm Eisessig gelöst waren, allmählich hinzugefügt. Nach 3 stündiger langsamer Destillation wurde unterbrochen.

Das Destillat wurde vorsichtig mit 40 %iger Kalilauge neutralisiert. Dabei trat ein eigentümlicher Geruch

auf, der mit dem des Methylisohexylketons gewisse Ähnlichkeit hat. Die neutrale Lösung wurde einer abermaligen Destillation unterworfen. Dieses wässerige Destillat wurde mit reinem Äther ausgeschüttelt.

Die wässerige Schicht gab die Jodoformreaktion. Auf Zusatz einer wässerigen Lösung von p-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid fielen nach einiger Zeit gelbe Nadeln aus, deren Menge 0,5 g betrug. Sie wurden aus verdünntem Alkohol umkristallisiert und besaßen den Schmelzpunkt 147°. Mit reinem Aceton-p-nitrophenylhydrazon gemischt hatte die Substanz den gleichen Schmelzpunkt. Somit ist die Anwesenheit von Aceton im Destillat bewiesen.

Der ätherische Auszug des wässerigen Destillats hinterließ beim Verdampfen eine äußerst geringe Menge einer Substanz mit dem oben erwähnten Geruch. Möglicherweise handelt es sich um ein Homologes des Methylisohexylketons.

Der grüne, bei der Oxydation im Kolben verbleibende Rückstand wurde mit Äther ausgeschüttelt. Der ätherischen Lösung wurde mit Barytlauge der saure Bestandteil entzogen; dabei schied sich ein weißes flockiges Bariumsalz ab, welches abfiltriert und mit Wasser und Äther gewaschen wurde.

Der nunmehr neutrale Ätherauszug hinterließ beim Verdampfen unverändertes Stigmastanolacetat, dessen Menge 1 g betrug. Aus Alkohol umkristallisiert zeigte es den Schmelzpunkt 128°, und nach Mischung mit reinem Stigmastanolacetat vom F. 128° wurde keine Erniedrigung des Schmelzpunktes beobachtet.

Das Bariumsalz wurde mit verdünnter Salzsäure in die freie Säure verwandelt und diese mit Äther aufgenommen. Die Ätherlösung hinterließ beim Verdampfen ein bräunliches Öl, das in wenig Eisessig gelöst kristallin erstarrte. Die Säure war leicht löslich in Eisessig, schwer in Petroläther. Aus Essigester schieden sich einzelne

gut ausgebildete dreieckige Blättchen aus, die herausgelesen wurden und nach weiterem Umkristallisieren bei 228° schmolzen. Mit reiner Dikarbonsäure $C_{30}H_{52}O_4$ vom F. 229—230° gemischt besaß die Säure einen unveränderten Schmelzpunkt. Also ist sie identisch mit der Dikarbonsäure $C_{30}H_{52}O_4$. Die Identität beider Säuren wurde weiterhin bestätigt durch die Titration.

0,0412 g Säure wurden in alkoholischer Lösung mit n/10-Kalilauge titriert. Verbrauch: 1,81 ccm n/10-Lauge. 0,0383 g Säure. Verbrauch 1,56 ccm n/10-Lauge.

Aequivalentgew. für $C_{30}H_{52}O_4$ (zweibasisch)
Ber.: 238. Gef.: 228 und 246.

Lebenslauf.

Als Sohn des Postmeisters Diedrich Brunken wurde ich am 16. Juli 1901 in Bockhorn in Oldenburg geboren. Die ersten drei Schuljahre verbrachte ich an der Volksschule meines Heimatortes. Von Ostern 1911 bis 1917 besuchte ich die Realschule in Varel; dann ging ich zur Oberrealschule in Oldenburg. Nachdem ich dort im Februar 1920 die Reifeprüfung bestanden hatte, widmete ich mich Ostern 1920 an der Technischen Hochschule in München dem Studium der Chemie. Vom folgenden Wintersemester 1920/21 bis Ostern 1922 studierte ich an der Universität München. Dann setzte ich meine Studien an der Universität Göttingen fort, wo ich seit 5 Semestern immatrikuliert bin.